

第三届妇科内分泌与更年期 保健学习班



中华预防医学会妇女保健分会
更年期保健学组

中国·宜昌 2007.08.24~27

宜昌三峡工程档案馆
2007.8.27

第三届妇科内分泌与更年期保健学习班课程表

103/4

[illegible]

目 录

专题讲座:

1. 女性生殖内分泌基础.....林守清 (1)
2. 代谢综合症 (Metabolic Syndrome MS)黄醒华 (10)
3. 更年期妇女生殖道感染.....赵更力 (23)
4. 更年期妇女保健的策略与措施.....王临虹 (27)
5. 更年期心理保健.....项小英 (32)
6. 更年期性激素治疗的进展.....林守清 (40)
7. 更年期的常见妇科疾病.....孙爱军 (50)
8. 围绝经期女性尿失禁的诊断及处理.....罗 新 (60)
9. 更年期保健与社区卫生服务.....魏 杨 (71)
10. 围绝经期情绪问题.....白文佩 (76)
11. 性激素与绝经后骨质疏松症.....孙爱军 (79)
12. 更年期女性乳腺相关问题.....周远征 (84)
13. 更年期综合征.....雷小敏 (93)
14. 绝经过渡期 功能失调性子宫出血 (幻灯)魏 杨 (96)
15. 植物雌激素 (phytoestrogens) 研究现状.....梅 丹 (109)

附 件:

1. 绝经过渡期分期研究的进展.....林守清 (115)
2. 卵巢功能的衰退 (老) (幻灯)林守清 (122)
3. 增强妇科内分泌和健康意识, 预防功能失调性子宫出血.....林守清 (130)
4. 绝经过渡期和绝经后激素治疗临床应用指南修订稿草案 (2006 年)林守清 (137)
5. 国际绝经协会(IMS)关于绝经后激素治疗之最新推荐.....孙爱军 (143)
6. 北京协和医院妇产科妇科内分泌和妇女健康中心简介..... (156)

女性生殖内分泌基础

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院妇产科 林守清

一、妇女一生卵巢功能的兴衰

卵巢是女性的生殖腺，主要具有以下两个生理功能：1、每个月排出一个有受精能力的卵细胞；2、分泌性激素及多种肽类物质，促使第二性征及生殖道的发育，为受精及孕卵着床作准备，支持早期胚胎的发育；3、参与调节体内各器官生理活动。

妇女生后，从卵巢功能兴衰的角度，可分为以下六个阶段：

（一）新生儿期：指自出生后至生后4周止。卵巢处于幼稚状态。但由于生前母体及胎盘性激素的影响，女婴初生后可有乳房隆起，少量阴道分泌物等，一般在一周内消失。

（二）儿童期：指生后4周至8-10岁止。卵巢及生殖系统仍处于幼稚状态。

（三）青春期：是卵巢功能自幼稚状态向成熟期过渡的时期。

（四）育龄期：约自18岁开始，历时约30年。卵巢有周期性排卵及分泌性激素，妇女具有生育能力。

（五）更年期：围绝经及绝经后早、中期，卵巢功能走向衰退至终止的过渡时期，涉及年龄40-60（65）岁。

（六）老年期：60-65岁后的时期，此阶段主要是各器官发生的老化性改变。

二、育龄期妇女的卵巢周期

卵巢周期性排卵及分泌激素等物质是妇女具有生育力的基础，是妇女成熟的标志。

（一）卵细胞的储备

胚胎6周时，女性胎儿形成未分化性腺，由染色体46XX决定，使未分化性腺逐渐分化为正常卵巢。

胚胎5周时起可能由于胎儿促性腺激素（Gn）的刺激，卵巢内原始生殖细胞不断地进行有丝分裂，体积增大，为卵原细胞。自胚胎3月起至7月止，卵原细胞先后进入第一次减数分裂，但中止于前期双线期，成为初级卵母细胞。直至青春期后每次排卵前夕，第一次减数分裂才分次恢复。因此初级卵母细胞在减数分裂中止期可长达10-40余年。

供妇女一生应用的卵细胞储备在胎儿期完成，出生后只会减少、不再增多。胎龄约20周时达高峰（约700万个）。出生时约剩200万个，月经初潮时约30万-40万个。妇女一生中约排出400个成熟卵子。因此99.9%卵细胞皆退化。绝经时卵母细胞已基本耗竭。

（二）卵泡的早期生长发育

孕13周，性腺分化，形成为卵巢基本结构单位的始基卵泡，至生后6个月，卵巢皮质内陆续形成许多始基卵泡。始基卵泡由一个初级卵母细胞，一层梭形颗粒细胞及一层基底膜构成。这是女性的基本生殖单位，亦是储备卵细胞的唯一形式。

由于卵巢内未明因素的影响，自胎龄 5~6 月时起，始基卵泡即分期分批以固有的速率闭锁，这种现象在妇女的一生中不断地进行着，使卵泡数不断减少，直到绝经时卵泡耗竭为止。从始基卵泡至形成窦前卵泡阶段约需 9 个月以上。

始基卵泡发育早期，初级卵母细胞生长分化出现透明带。

卵母细胞周围的梭形颗粒细胞变为立方形，增殖呈复层，细胞内出现促卵泡激素 (FSH)、雌激素 (E)、孕激素 (P)、雄激素 (A) 的受体，具备了对上述激素的反应性。颗粒细胞之间及颗粒细胞与卵母细胞之间出现缝隙连接，成为细胞间交换营养及小分子物质的通道。

卵泡的基底膜外有卵泡膜间质细胞包绕；卵泡内膜细胞内出现 LH 受体，有合成雄激素的功能。与此同时，卵泡逐渐移入卵巢髓质区，外有毛细血管网及淋巴管网包绕。此时的卵泡被称为窦前卵泡。

人类窦前卵泡发育为成熟卵泡又需约 85 天，主要受 FSH 调控，这阶段中，FSH 促使颗粒细胞继续增殖，并分泌卵泡液；卵母细胞及周围的颗粒细胞被挤到卵泡之一侧。此时的卵泡被称为窦状卵泡。

窦状卵泡的继续发育必须有 FSH 的刺激，FSH 促使颗粒细胞继续增殖，分泌更多的卵泡液，卵泡直径从 2mm 日益增大至 18mm，卵泡发育成熟。

(三) 卵泡的闭锁

自胎儿期 5~6 月起，在卵泡生长发育各期的同时，卵泡闭锁的过程亦一直进行着。99.9% 的卵细胞皆以卵泡闭锁的形式而退化。对于卵泡闭锁的机理尚未阐明。闭锁后的卵泡内被纤维组织代替，但基底膜外的卵泡内膜细胞却肥大，衍变为次级间质细胞，在 LH 刺激下仍能生成雄激素。

(四) 卵巢周期

卵巢内多种结构一直经历着每月一次的周期性变化，在女性生殖轴中起着盆腔钟的作用。根据卵巢结构形态的变化，分为卵泡期、排卵期、黄体期三期：

1、卵泡期

窦状卵泡发育的后期，相当于前一卵巢周期的黄体期及本周期早卵泡期，血清 FSH 水平及其生物活性升高，超过一定的阈值后，卵巢内有一组窦状卵泡群被募集，而进一步发育。FSH 使被募集卵泡群的颗粒细胞继续增殖，分泌更多的卵泡液，卵泡日益增大。FSH 激活了颗粒细胞的细胞色素 P450 芳香化酶，促进了 E₂ 的合成与释放。卵泡液内含有自血管内渗入及卵巢局部生成的蛋白质、粘多糖、电解质及性激素；还有 Gn、催乳素 (PRL) 等。

约在月经周期第 7 天，在被募集的发育卵泡群中，FSH 阈值最低的卵泡，优先发育成为优势卵泡；优势卵泡生成和分泌更多的 E₂，反馈抑制了垂体 FSH 的分泌，使其它卵泡逐渐闭锁退化。从此时起优势卵泡在双侧卵巢中占主宰地位，它决定了该周期卵泡期的期限；血清及卵泡液 E₂ 水平与优势卵泡的体积成正相关关系。正是募集与选择机制精确地控制了人类卵巢自然周期排出卵子的数目。

月经周期第 11~13 天，优势卵泡迅速增大至直径 18mm 左右，分泌 E₂ 量增多，使血清 E₂ 水平达到 1100Pmol/L (300pg/ml) 左右。不仅如此，在 FSH 刺激下，颗粒细胞内又出现了 LH 受体及 PRL 受体，具备了对 LH、PRL 的反应性。此时便形成了排卵前卵泡。

2、卵泡与卵母细胞的最终成熟

排卵前垂体大量释放 LH 及 FSH，导致血 LH / FSH 峰的出现，其机制是：

- (1) E₂ 高峰的正反馈作用；
- (2) 促性腺激素释放激素的自启效应；
- (3) 孕酮的协同作用。

血 LH / FSH 峰后，成熟卵泡迅速增大，突出于卵巢皮质表面，约 24 ~ 36 小时卵母细胞及周围的卵丘细胞，即卵冠丘复合物自成熟卵泡壁的破口释放。卵泡壁破口的形成与纤溶酶激活，前列腺素及组胺的作用，平滑肌纤维收缩有关。

血 LH/FSH 峰后，卵母细胞发育达最终成熟，它与排卵是两个独立的过程，它们之间又紧密同步，相互协调。

初级卵母细胞核的最终成熟是指第一次减数分裂的恢复与完成，染色体数减半，排出第一极体后，成为次级卵母细胞；随即开始第二次减数分裂，并中止于中期（M II）阶段。此时才具备了受精能力。受精后，M II 期卵细胞受到精子的激活，才完成第二次减数分裂，排出第二极体。卵精原核相互融合，染色体重组，形成新的个体。若未受精，排卵后 12 ~ 24 小时后卵子即开始退化。

卵泡期若过早出现 LH 分泌过多，将导致卵母细胞过早恢复减数分裂，即使卵泡破裂，释放的是过熟的卵母细胞，受精及妊娠率低，流产率高。

卵母细胞胞浆的成熟对卵母细胞受精能力及早期胚胎发育有重要意义。同时，卵细胞体积进一步增大至直径 120 μm。人卵母细胞有雌激素受体，提示 E 可能调节卵细胞胞浆的成熟。

3、黄体的形成与退化

排卵后的优势卵泡壁细胞结构重组。颗粒细胞与卵泡内膜细胞在 LH 刺激下黄素化，分别形成颗粒黄体细胞与泡膜黄体细胞。在卵泡血管生成因子的作用下，基底膜外的毛细血管、成纤维细胞迅速增殖，并穿透基底膜内，约在排卵后 5 天内先后形成血体及黄体。

黄体的功能主要是利用来自血运的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），生成与分泌 P 及 E₂，使已由雌激素准备的增殖期内膜成熟转变为分泌期，为接纳孕卵着床及维持早期胚胎发育作准备。排卵后 5 ~ 10 天黄体功能最旺盛。LH 的刺激对黄体功能的维持至关重要。其次黄体细胞对 LH 反应性及毛细血管增殖状况亦能影响黄体功能。

若卵子未受精，则黄体的寿命为 14 ± 2 天。人类黄体退化的机制尚未阐明。退化的黄体逐渐转变为纤维组织，即白体。若卵子已受精，则黄体在胚胎滋养细胞分泌的绒毛膜促性腺激素（hCG）作用下增大，转变为妊娠黄体，至妊娠 3 个月末才退化。月经黄体退化使血内 E₂、P 水平下降，FSH 水平又升高，新一个卵巢周期又开始。

三、卵巢的内分泌功能

（一）性激素的生物合成：卵巢能利用经血运而来的 LDL-C 合成性激素。

首先，胆固醇在 LH 的刺激下，经线粒体内细胞色素 P450 侧链裂解酶的作用，形成孕烯醇酮；以后经

过以下两条途径继续进行：

- 1、 $\delta 5-3$ 羟途径：在 P45017 α 羟化酶及 17-20 碳链酶的催化下，先后生成 17 α 羟孕烯醇酮及去氢表雄酮（DHEA）；
 - 2、 $\delta 4-3$ 酮途径：孕烯醇酮在 3 β 羟甾脱氢酶及 $\delta 4-5$ 异构酶作用下，转变为孕酮；然后在 P45017 α 羟化酶及 17-20 碳链酶的作用下，生成 17 α 羟孕酮及雄烯二酮。
- 雄烯二酮经 17 β 羟甾脱氢酶的催化，生成睾酮；雄烯二酮及睾酮在 P450 芳香化酶的作用下，分别转变为雌酮（E1）及雌二醇。

非孕妇女体内能分泌性激素的腺体还有肾上腺。血内雌、雄激素还可在脂肪、肝脏、皮肤、肌肉、脑、骨髓、成纤维细胞等外周组织由前身激素转换而来。因此某种性激素的生成速率应为腺体生成速率与外周转换速率之和。

（二）分泌

- 1、雌激素：卵巢内卵泡，主要是优势卵泡，分泌的 E2 占育龄妇女体内 E2 总生成量的 95%。卵巢分泌的 E1 占育龄妇女体内 E1 总生成量的 50%，其生物效能为雌二醇的 1/3；它是以在卵泡内膜层合成的雄烯二酮为底物，在 FSH 激活颗粒细胞的芳香化酶催化下转变而成；这就是“两细胞两种促性腺激素理论”。颗粒细胞黄素化后也能分泌 E1 与 E2。绝经后妇女体内雌激素的主要来源是来自外周转换而来的 E1。正常卵巢周期内卵泡颗粒细胞每日产生 60～600 μ g E2，绝经后每日产生 15～25 μ g E2。
- 2、孕激素：颗粒黄体细胞及泡膜黄体细胞主要生成与分泌孕酮、17 α 羟孕酮。由于卵泡内无血管供应，颗粒细胞缺乏合成足量孕酮所必须的原料—LDL-C，只有在黄素化后，有直接的血液供应，才能得到足够的 LDL-C，合成与分泌孕激素。育龄妇女体内孕酮的生成率在卵泡期为 2mg/日，黄体期达 25mg/日。
- 3、雄激素：卵巢卵泡内膜层是卵巢合成与分泌雄激素（主要是雄烯二酮）的主要部位，卵巢分泌的雄烯二酮约占育龄妇女体内雄烯二酮总生成量的 50%。卵巢间质细胞和门细胞主要合成与分泌睾酮（T），其分泌量约占育龄妇女体内睾酮总生成量的 25%。

表 1 正常育龄妇女体内主要雄激素的生物效能、来源、生成率及血内浓度

雄激素 名称	生物 效能	生成率 (mg/日)	来源（%）			血浓度	
			卵巢	肾上腺	外周转换	(ng/ml)	(nmol/L)
睾酮	1.0	0.19-0.25	25	25	50	0.26-0.84	0.9-2.9
双氢睾酮*	2-3	0.06			100	0.05-0.3	0.17-1.03
雄烯二酮	0.2	2.4-3.2	45-50	40-45	10	0.5-2.5	1.72-8.6
去氢表雄酮	0.03	8.0	10	90		1.3-9.8	4.5-34
去氢表雄酮 硫酸盐（DS）	0.03	17.0	<5	>95		400-3200	790-6318

* 双氢睾酮（DHT）全部由睾酮在皮肤、毛囊、皮脂腺内经 5 α 还原酶催化转换而来。

（三）转运、代谢及血内浓度

- 1、转运及代谢：E2、T 与 DHT 在血中大部分与性激素结合球蛋白（SHBG）或白蛋白结合，游离部分

仅占 1-3%，孕激素则与白蛋白及皮质醇结合球蛋白（CBG）结合，游离及与白蛋白结合的部分为发挥生物效能的部分。雌激素及甲状腺素促进 SHBG 的合成，雄激素则起相反的作用。

女性体内性激素主要在肝内代谢，其代谢速率与 SHBG 结合容量成反比；例如体内雄激素水平过高时，SHBG 合成被抑制，T 代谢加速，以维持血游离 T 水平恒定。

雌二醇的代谢产物为雌酮及其硫酸盐（E1S）和雌三醇（E3）。前两者仍有一小部分可转变为雌二醇，E3 则为不可逆的代谢产物。主要经肾排出，有一部分经胆汁排入肠内可再吸收入肝，即肠肝循环。

孕激素则代谢为孕二醇（P2）；经肾排出体外。

睾酮主要以葡萄糖醛酸盐的形式经尿排出。DHT 在细胞内转换为 3α、3β 雄烷二醇及其葡萄糖醛酸盐，再经肾排出体外。

2、血内浓度：卵巢来源的雌二醇与孕酮量随月经周期而波动，肾上腺分泌的脱氢表雄酮、雄烯二酮则有与皮质醇一致的昼夜波动。

表 2 正常妇女血清生殖激素浓度正常值

	育龄期				绝经后
	卵泡期		排卵期	黄体期	
	早	晚			
LH (IU/L)	3-12	3-25	34-78	2.4-28	> 40
FSH (IU/L)	2-6.6	2-7	6-17	1.5-6	
PRL (miu/L)	170-750		260-1000	150-810	
E2 (nmol/L)	0.18-0.22	0.92-1.5		0.55-0.7	0.02-0.08
E1 (nmol/L)	0.18	0.55-1.1		0.41	0.11
P (nmol/L)	< 3		3-6	32-64	0.54
T (nmol/L)		0.9-2.9			0.9

表中所列数据使用放射免疫测定法，蛋白激素测定中用 ¹²⁵I 标记的抗原，甾体激素测定用 ³H 标记的抗原。

（四）生理功能

1、雌激素：研究证明雌激素受体分布广泛，除生殖道及乳腺外，肝、皮肤黏膜、脂肪、骨骼、肾、脑、心血管皆有雌激素受体（ER）存在。雌激素能诱导 ER 的生成，孕激素却有抑制 ER 生成的作用。

①泌尿生殖系统

子宫：增加子宫的血液供应；使肌层增厚，子宫增大；提高肌层对催产素的敏感性；促进子宫内膜的修复及增殖。持续刺激可使子宫内膜增生。使子宫颈管腺体分泌黏液增多，内含的水份、盐类及糖蛋白增

加，拉丝度好，涂片有羊齿状结晶，有利于精子的存活及穿透。促使妊娠子宫颈软化，对前列腺素敏感性增高。

输卵管：促进输卵管肌层发育及收缩，使管腔上皮细胞分泌增加及纤毛生长。

阴道：促进阴道粘膜增厚及成熟，角化细胞增多，细胞内糖元储存，在乳酸杆菌的作用下使阴道 pH 值呈酸性。

外阴：促使大、小阴唇色素沉着及脂肪沉积。

卵巢：可能调节卵母细胞胞浆的成熟。促进颗粒细胞的增殖与分化。

膀胱及尿道：增加黏膜的厚度，肌层张力，及功能的完整性；增加盆底组织的弹性。

下丘脑垂体：对下丘脑垂体有正、负反馈的双重调节作用。

②乳腺：促使乳腺基质及腺管的生长发育，乳晕着色。通过刺激垂体催乳素的分泌，促进乳汁生成。

③代谢：促进肝内多种蛋白质（SHBG，CBG，肾素底物等）的合成。促使体内脂肪呈女性分布，并通过刺激肝脏胆固醇代谢酶的合成，改善血脂成份。

④骨骼：儿童期促进长骨生长，加速骨成熟，使骨垢闭合。成年期能直接促进成骨细胞功能，抑制破骨细胞分化及功能，抑制骨吸收及骨转换。此外，还能通过促进 1, 25 羟维生素 D 的生成，增加肠钙的吸收；促进降钙素的合成与分泌，对抗甲状旁腺激素的作用。其综合后果是保持骨量。

⑤心血管：能改善血脂成份；扩张血管，改善血供；维持血管张力，保持血流稳定；抑制动脉粥样硬化斑块的形成作用还有待证实。

⑥脑：促进神经细胞的生长、分化、存活与再生；促进神经胶质细胞发育及突触的形成；促进乙酰胆碱、多巴胺、5 羟色胺等神经递质的合成。

⑦皮肤：使真皮增厚，结缔组织内胶原分解减慢；使表皮增殖，弹性及血供改善。

2、孕激素：能抑制雌激素受体的补充，促进雌二醇代谢，因此有抗雌激素的作用。孕激素也能抑制其自身受体的生成。

①生殖系统

子宫：抑制子宫肌层的收缩，降低它对催产素的敏感性；对抗雌激素的内膜增殖作用，使腺体分泌，间质蜕膜样变，有利于孕卵的着床及发育。抑制宫颈腺体分泌黏液，使其变稠，拉丝度差，不利于精子穿透。

输卵管：抑制输卵管收缩及上皮纤毛生长，调节孕卵的运行。

阴道：使阴道上皮角化减少，中层细胞增多。

垂体：对垂体有负反馈调节作用。排卵前孕酮水平升高，对 LH/FSH 峰的形成与雌激素有协同作用。

②乳腺：

在雌激素使乳腺腺管发育的基础上，孕激素与催乳素一起促使腺泡发育；大量孕激素抑制乳汁分泌。

③其他：促使蛋白分解；竞争结合醛固酮受体，促进水钠排出；刺激下丘脑体温调节中枢，使基础体温升高。

3、雄激素：

女性体内雄激素的功能有：为雌激素合成提供底物；刺激腋毛、阴毛的生长；促进蛋白合成及骨髓造血；可能与性欲有关。

四、育龄期妇女的月经周期

1、临床表现

正常妇女的生殖道有周期性的变化，以子宫内膜的变化最突出。每月子宫内膜有一次脱落出血，临床表现为月经周期。正常月经周期具有明显的规律性。周期时限平均为 31 天，范围 21~35 天。卵泡期的时限变异较大，黄体期则较恒定。经期平均为 5 天，范围为 3~7 天。以碱性正铁血红蛋白法客观地测定每次经期失血量，平均约 35ml，范围为 20~80ml。一般在经期第 2~3 天失血量最多，经血色鲜红或稍暗，粘稠而不易凝固。还可含有子宫内膜碎片及宫颈粘液等成分。

月经是妇女的一种生理现象，一般不影响正常的生活与工作。由于经期盆腔器官充血，可产生下腹坠胀、腰骶部酸胀感觉。

2、子宫内膜的周期性变化

月经周期是育龄妇女子宫内膜在卵巢性激素周期性作用的结果，虽然月经时子宫出血是前一个月子宫内膜周期变化的结果，但为便于确认，一般认定月经来潮的第一天为本次月经周期的第一天，下次月经来潮的前一天，便是本周期的最末一日。根据子宫内膜组织学的变化将月经周期分为增殖期、分泌期、月经期三个阶段。

增殖期：月经出血的第 5 天，卵巢分泌的雌激素使子宫内膜表皮修复，腺体稀疏分布，腺管狭而直，腺上皮呈低柱状；基质增殖，核较致密；其中有较直而壁薄的小动脉向内膜表层生长。周期第 10~14 天时，内膜已增厚，腺体与基质明显增生，核分裂相明显，腺体纡曲，腺上皮呈高柱状，并有假复层；基质内小动脉增生卷曲呈螺旋状。

分泌期：排卵后 1~5 天，内膜继续增厚，腺体更增长弯曲，腺上皮细胞底部出现内含糖原的核下空泡，基质水肿，核分裂相减少，螺旋小动脉生长更迅速，盘曲扩张更明显。排卵后 6~10 天，腺体扩张弯曲达最高程度，腺腔内有糖原等分泌物，基质水肿更甚，细胞肥大；呈蜕膜样变；螺旋小动脉继续生长，盘曲扩张更明显。

若卵细胞未受精，排卵后 12~14 天，黄体退化，雌、孕激素水平下降，内膜厚度下降，腺体分泌耗竭，基质内有白细胞浸润；螺旋动脉受压缩，血管内血流不畅。

月经期：经前 24 小时，内膜螺旋动脉有节段性阵发性痉挛及扩张，导至远端血管壁及内膜组织缺血坏死，遂剥脱而出血。月经期脱落的子宫内膜只限于表面的功能层，而深部的基底层并不脱落，因此，从月经周期的第 3~4 天起，基底层内膜上皮又开始再生，修复创面，流血即停止。

五、垂体前叶对卵巢周期的调控

人类脑下垂体前叶约占全垂体重量的 3/4，由远部及结节部组成。参与生殖调节的细胞普通染色呈嗜碱性，免疫组化染色为 Gn 分泌细胞。

Gn, 即 LH 与 FSH, 皆由蛋白及寡糖链组成。分子量各为 28, 000 及 33, 000。蛋白部分皆由 α 与 β 两个亚单位肽链以非共价键结合而成。 α 亚单位有种属差异, 但无激素差异。 β 亚单位是决定激素特异的抗原性及生理功能的部分, 但必须与 α 亚单位结合成整分子激素, 才具有生物活性。 β -LH 与 β -hCG 之间有 89 个氨基酸顺序相同, 因此其抗原性及生理活性皆有相似之处。

Gn 分泌细胞合成激素可立即被释放入血循环, 亦可储存于细胞内。LH 与 FSH 皆在肝内降解, 经肾排泄。尿内排出量约为分泌量的 10%。LH 的代谢较 FSH 快, 血内 LH 浓度呈明显的脉冲波动。

FSH 是刺激卵泡发育最首要的激素。其作用有:

- ✓ 促使窦前卵泡及窦状卵泡颗粒细胞的增殖与分化, 分泌卵泡液, 使卵泡生长发育。
- ✓ 前一周期黄体晚期及早卵泡期 FSH 的上升, 促使卵巢内窦状卵泡群募集。
- ✓ 激活颗粒细胞芳香化酶, 促使 E2 的合成与分泌。
- ✓ 参与调节优势卵泡的选择与进一步发育, 非优势卵泡的闭锁退化。
- ✓ 晚卵泡期诱导颗粒细胞生成 LH 受体, 为排卵及黄素化作准备。

LH 的作用有:

- ✓ 卵泡期血 LH 的作用是为 E2 的合成提供底物-雄烯二酮。
- ✓ 排卵前血 LH 峰能促使卵母细胞最终成熟及排卵。
- ✓ 黄体期低水平 LH 能支持卵巢黄体的功能, 促使 P 及 E2 的合成分泌。

垂体 Gn 分泌受下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 及卵巢雌、孕激素, 抑制素的综合调控。

卵巢雌激素对垂体有负反馈及正反馈的双重调节作用, 卵巢功能减退者体内雌激素水平低落, GnRH 及 LH、FSH 水平皆高; 若补充雌激素后, GnRH 及 LH、FSH 释放可受抑制, 体现了雌激素的负反馈的调节。晚卵泡期, 在 GnRH 及一定浓度雌激素的作用下, 垂体内储存的 LH、FSH 突然大量释放, 形成血清 LH/FSH 高峰, 这便是雌激素的正反馈调节。

孕激素亦能抑制 LH、FSH 的释放, 小量的孕酮对排卵前雌激素的正反馈调节有放大作用。

六、下丘脑的神经内分泌调控

下丘脑内侧基底区弓状核及下丘脑前部视前区的神经细胞能分泌 GnRH。GnRH 为一 10 肽物质, 分子量约 1000。其一级结构为: 焦谷-组-色-丝-酪-甘-亮-精-脯-甘酰胺。

GnRH 神经元合成的 GnRH 储存于囊泡内, 由轴突纤维运送到正中隆起处。当受到刺激后释放, 经垂体门脉血流输送到垂体前叶。

现已肯定下丘脑 GnRH 分泌具有脉冲样节律。它由弓状核内部固有的节律, 即“GnRH 脉冲发生器”所决定。外周血 LH 水平的脉冲波动频率与 GnRH 浓度的脉冲频率同步。妇女早卵泡期 GnRH-LH 脉冲频率为 90-120 分钟 1 次。晚卵泡期的雌激素抑制 GnRH-LH 脉冲幅度, 呈低幅高频型。孕激素则抑制 GnRH-LH 脉冲分泌频率, 黄体期 LH 脉冲分泌每 3-4 小时 1 次。

GnRH 在体内极易降解, 半寿期约 4 分钟, 肝肾是 GnRH 的主要的降解及廓清部位。GnRH 经周身血液循环稀释后浓度很低, 故测定欠可靠, 故只能频繁取血测定 LH 浓度, 分析 LH 脉冲频幅, 间接反映 GnRH

脉冲分泌节律。FSH 半寿期较长，血内浓度低，因此无明显脉冲波动。

下丘脑 GnRH 促使垂体合成与分泌 LH、FSH。GnRH 在雌激素的协同作用下，多次间断刺激，有诱导 GnRH 受体生成的作用（升调节），从而提高垂体对 GnRH 的敏感性（自启效应）。

研究证明 GnRH 对垂体卵巢功能有双向调节，只有按生理节律间断释放 GnRH，才能引起垂体 LH 与 FSH 生理性分泌，并有效促进了卵泡的发育及 E2 的分泌。反之，若 GnRH 持续刺激，将出现垂体 Gn 分泌及卵泡发育的抑制。这是由于 GnRH 持续刺激引起垂体 Gn 分泌细胞 GnRH 受体的降调节，垂体对 GnRH 失去敏感性。

GnRH 分泌受中枢神经系统通过复杂的神经联系及脑内多种神经递质的调控。例如：弓状核附近有内源性鸦片肽与结节漏斗多巴胺物质可持续抑制下丘脑 GnRH 脉冲分泌。正肾上腺素则促进之。下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素（CRF）神经元分泌的 CRF 通过增加 β -内啡肽的分泌，对 GnRH 脉冲分泌起抑制作用，这在应激时最显著。

E 及 P 可能通过多巴胺， β -内啡肽神经元影响 GnRH 神经元的功能。

综上所述，卵巢的功能接受中枢神经系统-下丘脑-垂体自上而下的神经与体液的调控，卵巢分泌的性激素又反馈影响中枢神经系统-下丘脑-垂体的功能；从而形成一个中枢神经系统-下丘脑-垂体-卵巢轴的闭式反馈系统，以确保女性生殖功能的正常运行。

七、青春期下丘脑垂体卵巢轴功能

从建立至成熟，在人群，平均至少需 5 年，有个体差异。当此轴功能失调，将出现种种月经问题。社会、家庭、遗传、营养、心理种种因素也将影响此轴的成熟过程，使青春期保健复杂化。

八、更年期下丘脑垂体卵巢轴功能

与青春期相反，更年期是下丘脑——垂体——卵巢轴功能衰退的时期。由此轴功能衰退伴发的内分泌失调及低落将引发种种保健问题，并将影响老年的健康寿命，因此需要更年期保健。

林守清 摘修至“女性生殖内分泌与性激素补充疗法”（1999-2001，卫生部主办的全国医学继续教育教材）

代谢综合症 (Metabolic Syndrome MS)

首都医科大学附属北京妇产医院 黄醒华

一、MS 的定义

以胰岛素抵抗 (Insulin resistance - IR) 为病理生理基础的中心性肥胖、糖调节受损 (空腹血糖受损及糖耐量降低) 糖尿病、高血压、高血脂为主要表现的多种代谢性疾病合并出现的临床症候群。

以中心性肥胖为核心、合并血压、血糖、甘油三脂升高和/或 HDL-C 降低。

二、对 MS 认识的历史

1956 年 Jean 发现动脉粥样硬化的病人常伴随上半身肥胖、糖尿病及血脂异常

1968 年学者认为社会经济发展、食物供应充足、体力活动减少、精神压力大, 易出现上述临床问题, 称富裕综合症 (Syndrom of affluence)

1981 年 Hanefeld、Leonhardt 研究发现在环境因素与遗传因素基础上, 肥胖、2 型 DM、高血脂、痛风、高血压、高胰岛素血症、血栓形成倾向, 导致了动脉粥样硬化的发生

1988 年 Reaven 提出: 胰岛素抵抗是 MS 的主要致病环节, 并以 X 综合症命名

1991 年 De Fronze、Ferannin、Haffnen 等, 用实验室及流行病学研究方法证实了 IR 与 MS 的关系, 并以胰岛素抵抗综合症命名

1999 年 WHO 明确了 MS 的诊断标准

2001 年美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南 (ATP III) 也作了 MS 诊断标准的补充

三、胰岛素抵抗的定义

IR 是由遗传与环境因素引起, 机体对胰岛素出现作用的反应性降低, 表现在后部位对胰岛素的生物反应受损, 即胰岛素的敏感性降低, 主要部位在肝脏、肌肉和脂肪组织。IR 结果使糖调节受损, 最终导致糖尿病。

IR 与一系列心血管事件危险因素有关 - 葡萄糖代谢障碍、高血压、血脂紊乱、肥胖等统称 MS

四、IR 的估算方法

精确测定法: 高胰岛素正葡萄糖钳夹技术、扩展葡萄糖钳夹技术、微小模型和静脉胰岛素耐量试验、短时胰岛素耐量试验等, 其中以第一种为金标准

简易估测方法: 空腹胰岛素水平、胰岛素敏感性、空腹血糖/空腹胰岛素 < 4.5 为胰岛素敏感性下降 (Insulin Sensitive Index (ISI))

稳态评估法: $HOMA\ IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5 > 0.468$

空腹血糖与胰岛素乘积的倒数, 以 HOMA-IR 与钳夹技术测定的相关性好

IRS 病理生理

导致内皮功能异常，胰岛素除糖、脂肪和蛋白质代谢外，还对离子，氨基酸运转，细胞周期，细胞增殖和分化，一氧化碳等合成有关，除代谢作用外还有非代谢作用。血细胞粘附分子，内源性内皮 NO 酶抑制剂降低，内皮依赖性舒血管功能降低，纤溶酶原激活剂 (PAI1)，C 反应蛋白及白介素等炎性标志物增加 (炎症前状态)

尿酸清除率降低，交感神经系统活性增高，肾潴钠增加，卵巢睾酮增加。

五、胰岛素抵抗的机制

胰岛素作用部位在肝脏、肌肉及脂肪，通过与靶细胞 (脂肪细胞、肝细胞和肌细胞) 膜表面的胰岛素受体结合，调节糖、脂肪和蛋白质的合成代谢及抗分解代谢。如胰岛素受体结合前、胰岛素受体数及功能异常，以及受体后信号传导途中任何一环节异常，可导致 IR

IR 使胰岛素敏感性下降，机体需要超过正常量的胰岛素才能在效应器官产生正常的生理效应

IR 使肌肉与脂肪摄取葡萄糖和利用或储存能力下降 (正常体重、正常糖耐量者葡萄糖的利用率应为 4.0-10.4mg/kg.min，如 <4.93mg/kg.min 为胰岛素抵抗) 抑制肝糖元输出能力下降

IR 与多种疾病有关，如：肥胖、糖尿病、高血压、高尿酸综合症、痛风、血脂代谢紊乱、冠心病等统称为 MS。在妇产科中与妊娠高血压综合症疾病、多囊卵巢综合症、生育功能下降、乳腺癌、子宫内膜癌等相关

六、MS 的诊断

(一) 1999 年 WHO

基本要求：糖调节受损 (空腹血糖受损及糖耐量降低) 或糖尿病及/或胰岛素抵抗

应有下列 ≥ 2 个表现：血压 $\geq 140/90$ mmHg；甘油三酯增高 ≥ 1.7 mmol/L 或 HDL-C 低，男 <0.9 mol/L (35mg/dl)、女 <1.0 mol/L (39mg/dl)；中心性肥胖、腰臀比 (WHR) 男 $>90\%$ 、女 $>85\%$ 、BMI >30 kg/M²；微量白蛋白尿 (UAEA) $\geq 20 \mu$ g/min 或白蛋白/肌酐 ≥ 30 mg/kg。

(二) 2001 年美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南 (ATP III) 的定义为 $\geq$ 下列三项

1、中心性肥胖腰围 >102 cm (男)； >88 cm (女)

2、高甘油三酯血症 ≥ 1.7 mmol/L

3、HDL <1.04 mol/L (男) 或 <1.03 mmol/L (女)

4、高血压 $\geq 130/85$ mmHg

5、空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L

美国 20 岁以上人群 MS 达 25.1% (WHO) 23.9% (ATP III)

上海：男 17.1% (WHO)；女 15.8% (WHO)

≥ 45 岁男性 24.6%

≥ 50 岁女性 26.9%

65-69 岁男性 34.9%; 女性 41.2% 主要为高

血糖、高血脂, 中心性肥胖占 55.4%

糖尿病并发 IR 占 61.1%

MS 并发 IR 占 71.6%

中心性肥胖占 38.3%

高血压并发 IR 占 38.4%

血脂异常并发 IR 占 38.0%

无代谢异常并发 IR 占 10.8%

PCO3 并发 IR 占 50%

IDF 标准 (International Diabetes Federation 国际糖尿病联盟 2005)

1、TG>150mg/dl (1.7mmol/dl) 或已接受治疗

2、HDL-C 水平下降

男性<40mg/dl(0.9mmol/l);

女性<50mmol/l(1.0mmol/l)或已接受治疗

3、血压: $\geq 130/90\text{mmHg}$ 和或 DP $\geq 85\text{mmHg}$ 或已接受治疗者

4、空腹血糖 $\geq 100\text{mg/dl}$ (5.6mmol/L) 或已治疗或诊断 2 型 DM, 并推荐 OGTT

以上四项中任何两项

强调中心性肥胖的重要性

(三) 中华医学会糖尿病分会建议的诊断标准

≥ 3 个表现

1、超重或肥胖: BMI $\geq 25\text{kg/M}^2$

2、高血糖: 空腹血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$ (6.1mmol/L)

或 50gGCT $\geq 140\text{mg/dl}$ (7.8mmol/L)

或已诊断为 DM

3、高血压: $\geq 140/90\text{mmHg}$ 或已确诊治疗者

4、血脂紊乱: 空腹 TG $\geq 150\text{mg/dl}$ (1.7mmol/dl) 及/或空腹 HDL-C 男性<35mg/dl(0.9mmol/l); 女性<39mmol/l(1.0mmol/l)

Ms 的高危因素: 遗传因素、膳食不平衡、体力活动少、社会因素 - 经济发展、食品加工过细、精神压力、胎源性成人病

城市 20 岁以上 MS 为 14-16%

MS 与性激素代谢

E 与 TG 水平平行: E 可合成、促进 VLDL 合成, Po 合成增加、LDL-C 也增加;

瘦素和神经肽 Y:瘦素主要参与能量代谢和调节,抑制食欲,增加能量消耗→调节体重;神经肽 Y(NPY)是食欲刺激因子,使食欲增加,能量消耗减少。瘦素可抑制下丘脑 NPY 分泌,其直接作用于下丘脑-垂体-卵巢轴,也可通过丘脑 NPY 神经元上受体的结合调控 GnRH 的分泌。丘脑水平许多神经介质或酶都可能是瘦素调节生殖内分泌的介质。

神经胶质细胞:神经元信息传递及 GnRH 神经元再次激活。神经胶质细胞分泌许多因子,如:胰岛素样生长因子、转化生长因子等,通过旁分泌或自分泌调节 GnRH 神经元的分泌。

性激素结合蛋白(SHBG):97%睾酮和 99%E2 与 SHBG 呈可逆性结合,仅游离甾体激素具生理学活性。

IR 对青春期发育的影响

青春期生理性 IR : INS 参与和协同 GH 促生长促代谢作用。 INS ↑、GH ↑、SHBG ↓。青春期 IR 也是成年 MS 的危险因素。

103 例肥胖儿童的调查:

高胰岛素血症 — 40%;

高血脂 — 30%;

高血压 — 32%;

诊断 MS — 30%。

多囊卵巢综合征与 IR

INS、INS 受体及 INS 受体底物系列异常与 IR 有关。

卵巢局部糖代谢异常与 IR 有关,高 INS 血症刺激卵巢过多雄激素、减少 SHBG,使游离睾酮↑。PCOS 卵泡内 INS/IGF 系统活性↑,卵巢敏感性升高。卵巢内 INS/IGF 信号传导不协调,INS 促代谢作用受损,致高 INS,加大 IGF,使分裂作用降低。PCOS 女性中 MS 占 43-50%,是普通人群的 2-4 倍,PCOS 妊娠后发生 GDM,OR: 2.94,PIH: 3.67。

卵巢 INS 抵抗—卵巢内 INS 信号蛋白表达量和分布异常。

卵巢 INS 作用不协调使 INS 促代谢作用受损而促 DNA 合成不变。

卵巢 IR 参与全身糖代谢异常,故 PCOS 肥胖、糖代谢异常及卵巢功能改变。

MS 与妊娠

妊娠时存在生理性 IR: 胎盘激素,如:皮质醇、雌激素、孕酮对抗 INS 作用;胎盘分泌 INS 酶。

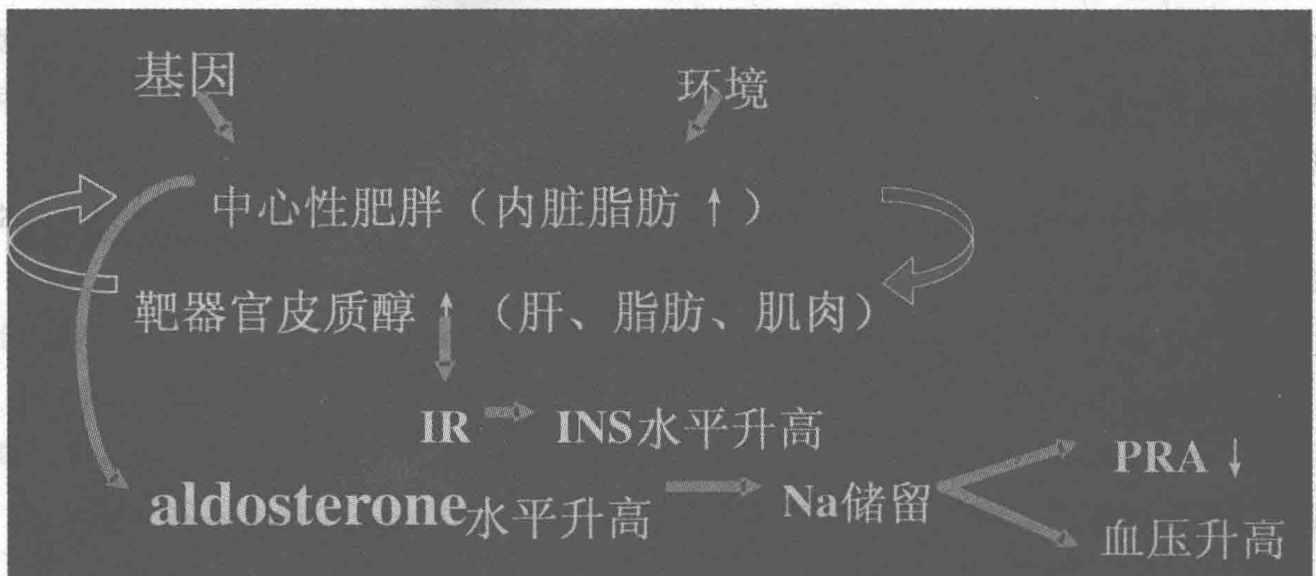
MS 与妊娠糖尿病 — Leptin ↑、脂联素 ↓、TNF-α ↑。

妊娠高血压疾病(HDCP)高 INS、高 TG 使 NO ↓; MS 与肾上腺激素 aldosterone 与肥胖相关的高血压有关。INS ↓,PGI2、PGE2 产生使 PGI2/TXA2 比例失调。IR 有脂代谢紊乱、血管内皮细胞功能变化,影响 PGI2 合成。

FGR、LGA 与 MS

低体重儿及巨大儿是成人冠心病、高血脂、高血压、糖尿病病的根源。

肥胖诱导高血压可能的机制其他不良妊娠结局：流产、不孕等。



绝经后 MS

绝经后由于卵巢功能衰退，雌孕激素下降，导致：植物神经系统症状；体重增加、甚至肥胖，高 INS 血症，存在 IR；糖、脂代谢异常（高血糖、高血脂）、冠心病、骨质疏松。MS 与绝经后变化相互影响。

Soon Cheol Hong 等研究 53 例健康绝经前及 45 例健康绝经后妇女，10 例绝经后合并 MS 妇女，脂联素、抵抗素、肿瘤坏死因子- α 、E1、E2 的变化：

结果：纠正 BMI 后，TNF - α 在绝经后比绝经前妇女明显上升， $P < 0.05$ ；Leptin 则下降；E1、E2 与 Leptin 正相关（健康绝经后妇女）。绝经前妇女仅 Leptin 与 IR 明显相关。绝经前后妇女 ①E1 与 TNF - α 负相关， $r = -0.23$ ；说明 E1 可抑制炎性细胞，而炎性细胞与 DM、冠心病有关；E1 与 Leptin 正相关， $r = 0.35$ ；与 Resistin 不相关。② E2 与 TNF - α 正相关， $r = 0.34$ ；与 Leptin 和 Resistin 不相关。Leptin 可刺激血浆 GnRH 水平上升。

结论：

1、绝经后雌激素不足可使 TNF - α 水平升高，与肥胖、IR 有关，并可升高血浆 CR β 水平，与 II 型 DM 有关、与 atherosclerosis 有关，TNF - α 可直接通过诱发 INS 受体的 seure phosphorylation 抑制 INS 的 signaling 而致 IR。

2、循环中抵抗素与雌激素、IR 相关不明显。

3、血清 Leptin 水平与雌激素正相关。肥胖绝经后妇女 Leptin $\uparrow$ 与 IR 有关。

4、脂联素和 BMI 与 IR 呈负相关，TNF - α 可下调脂联素，脂联素可减少 TNF - α 的产生及活性。

5、抵抗素（resistin）生理作用不清，人类抵抗素与肥胖 IR 相关性不明，对人类雌激素调节作用不明显。脂肪组织分泌多种脂肪细胞因子，包括 TNF - α 、Leptin、Resistin、Adiponectin 等，分别对内分泌系统、中枢神经系统、肾上腺、胰腺、肌肉、肝脏、心脏及血管内皮等组织细胞进行调节。

Leptin 与 IR